

**PCT**  
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro  
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



<p><b>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>5</sup> :</b> C07D 451/10, 451/14 A61K 31/46</p>	<b>A1</b>	<p><b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:</b> WO 92/16528</p> <p><b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> 1. Oktober 1992 (01.10.92)</p>		
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p><b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP92/00489</p> <p><b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 5. März 1992 (05.03.92)</p> <p><b>(30) Prioritätsdaten:</b> P 41 08 393.8      15. März 1991 (15.03.91)      DE</p> <p><b>(71) Anmelder (nur für AU CA GB):</b> BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH [DE/DE]; Postfach 200, D-6507 Ingelheim am Rhein (DE).</p> <p><b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser AU CA GB US):</b> BOEHRINGER INGELHEIM KG [DE/DE]; Postfach 200, D-6507 Ingelheim am Rhein (DE).</p> <p><b>(72) Erfinder; und</b> <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US) :</b> BANHOLZER, Rolf [DE/DE]; Johann-Calvin-Straße 11, D-6507 Ingelheim am Rhein (DE). BAUER, Rudolf [DE/DE]; Mainzerstraße 58, D-6531 Ockenheim (DE). REICHL, Richard [DE/DE]; Im Hippel 55, D-6535 Gau-Algesheim (DE).</p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p><b>(74) Gemeinsamer Vertreter:</b> BOEHRINGER INGELHEIM KG; Postfach 200, D-6507 Ingelheim am Rhein (DE).</p> <p><b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), CA, CH (europäisches Patent), CS, DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FI, FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, KR, LU (europäisches Patent), MC (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), NO, PL, SE (europäisches Patent), US.</p> <p><b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p> </td> </tr> </table>			<p><b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP92/00489</p> <p><b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 5. März 1992 (05.03.92)</p> <p><b>(30) Prioritätsdaten:</b> P 41 08 393.8      15. März 1991 (15.03.91)      DE</p> <p><b>(71) Anmelder (nur für AU CA GB):</b> BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH [DE/DE]; Postfach 200, D-6507 Ingelheim am Rhein (DE).</p> <p><b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser AU CA GB US):</b> BOEHRINGER INGELHEIM KG [DE/DE]; Postfach 200, D-6507 Ingelheim am Rhein (DE).</p> <p><b>(72) Erfinder; und</b> <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US) :</b> BANHOLZER, Rolf [DE/DE]; Johann-Calvin-Straße 11, D-6507 Ingelheim am Rhein (DE). BAUER, Rudolf [DE/DE]; Mainzerstraße 58, D-6531 Ockenheim (DE). REICHL, Richard [DE/DE]; Im Hippel 55, D-6535 Gau-Algesheim (DE).</p>	<p><b>(74) Gemeinsamer Vertreter:</b> BOEHRINGER INGELHEIM KG; Postfach 200, D-6507 Ingelheim am Rhein (DE).</p> <p><b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), CA, CH (europäisches Patent), CS, DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FI, FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, KR, LU (europäisches Patent), MC (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), NO, PL, SE (europäisches Patent), US.</p> <p><b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>
<p><b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP92/00489</p> <p><b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 5. März 1992 (05.03.92)</p> <p><b>(30) Prioritätsdaten:</b> P 41 08 393.8      15. März 1991 (15.03.91)      DE</p> <p><b>(71) Anmelder (nur für AU CA GB):</b> BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH [DE/DE]; Postfach 200, D-6507 Ingelheim am Rhein (DE).</p> <p><b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser AU CA GB US):</b> BOEHRINGER INGELHEIM KG [DE/DE]; Postfach 200, D-6507 Ingelheim am Rhein (DE).</p> <p><b>(72) Erfinder; und</b> <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US) :</b> BANHOLZER, Rolf [DE/DE]; Johann-Calvin-Straße 11, D-6507 Ingelheim am Rhein (DE). BAUER, Rudolf [DE/DE]; Mainzerstraße 58, D-6531 Ockenheim (DE). REICHL, Richard [DE/DE]; Im Hippel 55, D-6535 Gau-Algesheim (DE).</p>	<p><b>(74) Gemeinsamer Vertreter:</b> BOEHRINGER INGELHEIM KG; Postfach 200, D-6507 Ingelheim am Rhein (DE).</p> <p><b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), CA, CH (europäisches Patent), CS, DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FI, FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, KR, LU (europäisches Patent), MC (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), NO, PL, SE (europäisches Patent), US.</p> <p><b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>			
<p><b>(54) Title:</b> NEW BI- AND TRICYCLIC AMINOALCOHOL ESTERS, THEIR PREPARATION AND THEIR USE IN MEDICAMENTS</p> <p><b>(54) Bezeichnung:</b> NEUE ESTER BI- UND TRICYCLISCHER AMINOALKOHOLE, IHRE HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG IN ARZNEIMITTELN</p> <p><b>(57) Abstract</b></p> <p>New compounds having the formula (I): A-O-CO-Z, in which A and Z have the meanings given in the description, may be prepared by conventional processes; they are useful as active substances in medicaments.</p> <p><b>(57) Zusammenfassung</b></p> <p>Die neuen Verbindungen der Formel (I): A-O-CO-Z (die Bedeutung von A und Z ist in der Beschreibung erläutert) können nach üblichen Methoden hergestellt werden; sie eignen sich als Wirkstoffe für anticholinergener Arzneimittel.</p>				

# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

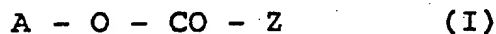
Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	FI	Finnland	MN	Mongolei
AU	Australien	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
BB	Barbados	GA	Gabon	MW	Malawi
BE	Belgien	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GN	Guinea	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	GR	Griechenland	PL	Polen
BJ	Benin	HU	Ungarn	RO	Rumänien
BR	Brasilien	IE	Irland	RU	Russische Föderation
CA	Kanada	IT	Italien	SD	Sudan
CF	Zentrale Afrikanische Republik	JP	Japan	SE	Schweden
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SN	Senegal
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SU	Sowjet Union
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	TD	Tschad
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	TG	Togo
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DE*	Deutschland	MC	Monaco		
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		
ES	Spanien	ML	Mali		

Neue Ester bi- und tricyclischer Aminoalkohole, ihre  
Herstellung und ihre Verwendung in Arzneimitteln

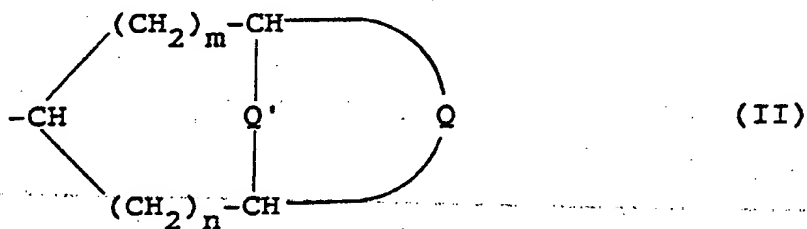
Die Erfindung betrifft neue Ester von bi- und tricyclischen Aminoalkoholen, die Herstellung dieser Verbindungen und ihre Verwendung in Arzneimitteln.

Die neuen Verbindungen entsprechen der Formel



in der

A für die Gruppe



steht,

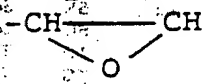
worin

m 0, 1 oder 2,

n 1 oder 2 bedeuten und  $m + n \leq 3$  sind,

Q eine der zweibindigen Gruppen

$-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH=CH-$ ,



oder  $-CH_2-Q''-(CH_2)_p-$

(p = 0 oder 1)

und

Q' die Gruppe =NR, die Gruppe =NRR' oder die Gruppe CH<sub>2</sub> darstellt, wobei R einen ggf. halogen- oder hydroxysubstituierten C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylrest, R' einen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylrest bedeutet und R und R' gemeinsam auch einen C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylenrest bilden können, und wobei im Falle der Quartärverbindungen der positiven Ladung des N-Atoms ein Äquivalent eines Anions gegenübersteht (X<sup>e</sup>),

und  
Q" die gleiche Bedeutung wie Q' hat, ausgenommen CH<sub>2</sub>, mit der Maßgabe, daß Q dann für -CH<sub>2</sub>-Q"-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- steht, wenn Q' CH<sub>2</sub> bedeutet,

Z für die Gruppe



steht,  
worin

R<sub>1</sub> H, OH, CH<sub>2</sub>OH, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy,

R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub>, die gleich oder verschieden sein können und von denen eines auch H sein kann,

(a) Phenyl, Furyl, einen mit Thienyl isoelektronischen aromatischen Rest, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, Pyridyl, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkenyl oder, insbesondere, wenn m

gleich O und/oder Q gleich

die Gruppe  $-\text{CH}_2-\text{Q}^*-(\text{CH}_2)_p$  ist, auch

Thienyl-,

(b) einen gegebenenfalls

sauerstoffunterbrochenen aliphatischen

Rest mit bis zu 20 C-Atomen, einen

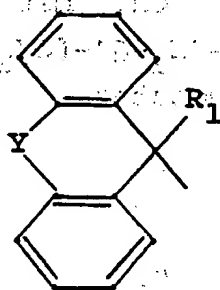
phenyl-, phenoxy-, thienyl-, furyl-,

$\text{C}_5$ - $\text{C}_7$ -cycloalkyl- oder

fluorsubstituierten

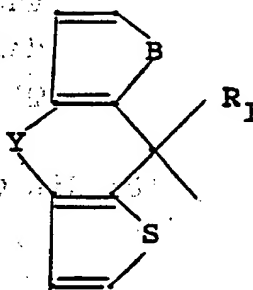
$\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -Alkylrest bedeutet,

(c) die gesamte Gruppe III auch für einen tricyclischen Rest der Formel



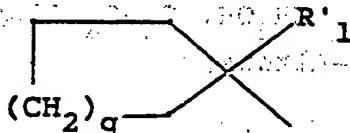
(IV)

oder



(V)

oder einen Rest der Formel



(VI)

darstellen kann, wobei B=S oder CH=CH,

$\text{R}'_1$  das gleiche wie  $\text{R}_1$  und/zusätzlich

Phenyl, Thienyl, Furyl, Thiazolyl,

Thiadiazolyl oder Methoxyphenyl, Y eine

Einfachbindung, ein O- oder S-Atom oder eine

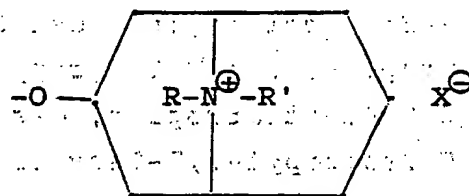
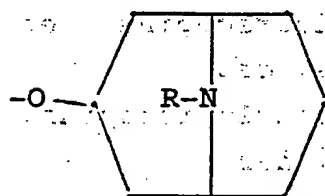
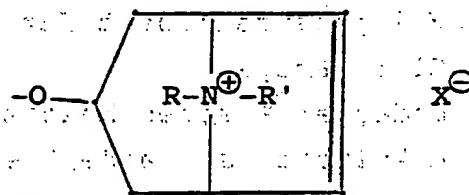
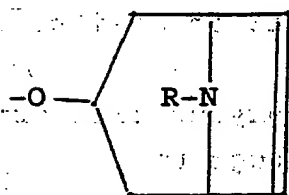
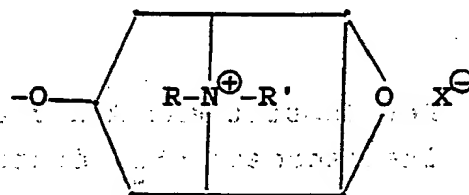
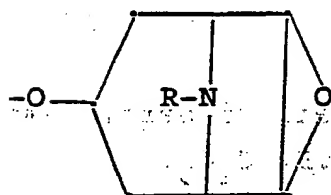
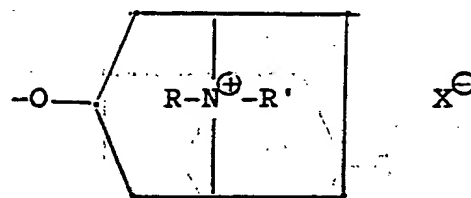
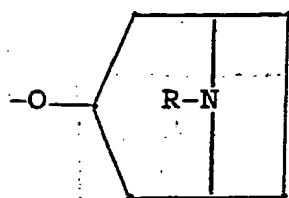
der Gruppen  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,

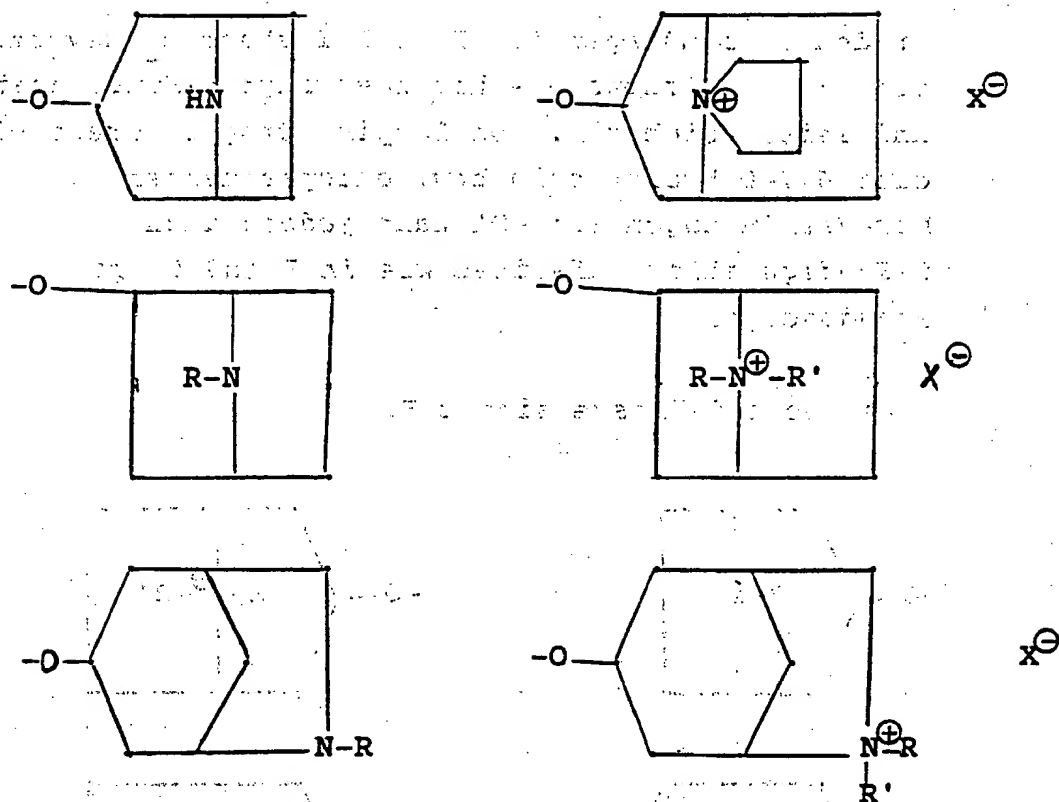
$-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{OCH}_2-$  oder  $-\text{S}-\text{CH}_2-$  und q 1, 2

oder 3 repräsentiert.

In den Verbindungen der Formel I steht  $R_2$  bevorzugt für OH. Die Gruppe -OA hat bevorzugt  $\alpha$ -Konfiguration und leitet sich z.B. von Scopin, Tropin, Granatolin oder 6,7-Dehydrotropin bzw. entsprechenden Nor-Verbindungen ab; -OA kann jedoch auch  $\beta$ -Konfiguration aufweisen wie in Pseudotropin, Pseudoscopin.

Entsprechende Reste sind z.B.



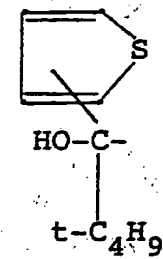
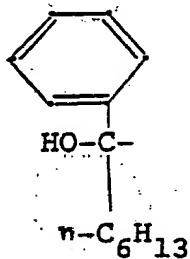
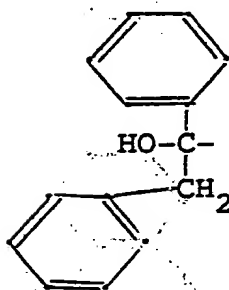
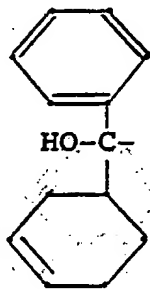
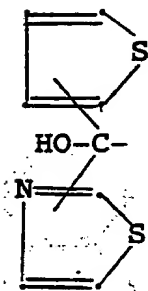
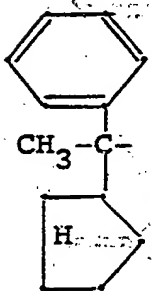
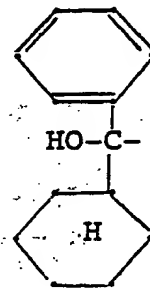
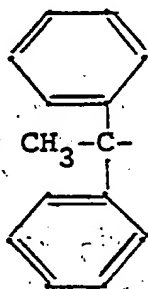
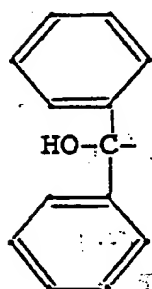


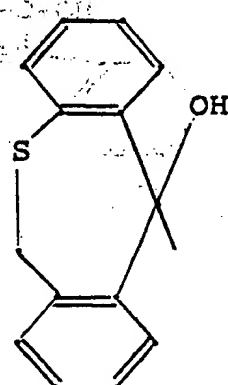
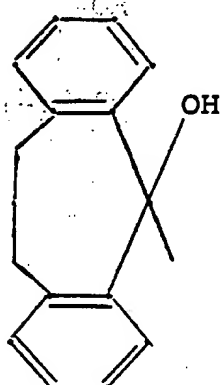
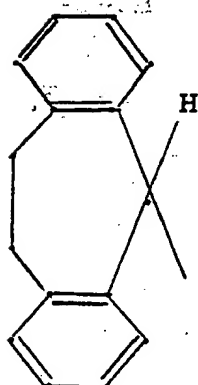
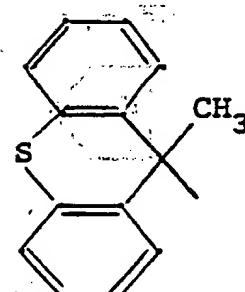
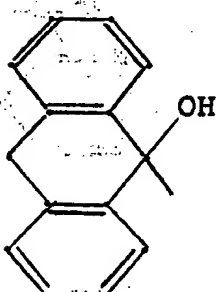
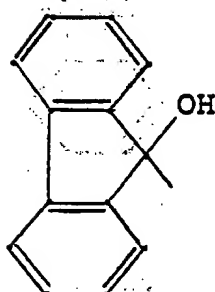
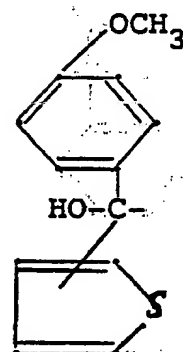
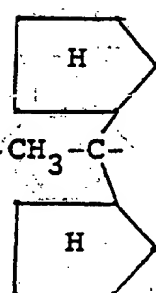
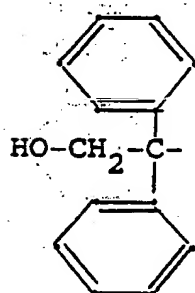
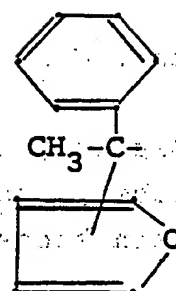
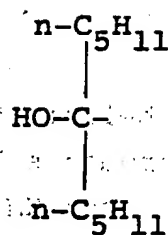
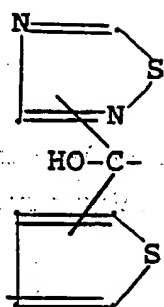
Der Substituent R ist bevorzugt ein niedriger Alkylrest, insbesondere CH<sub>3</sub>, daneben auch z.B. C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, R' bevorzugt CH<sub>3</sub>. R und R' gemeinsam sind z.B. -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-. Als Halogensubstituent für R kommt F oder in zweiter Linie Cl in Frage.

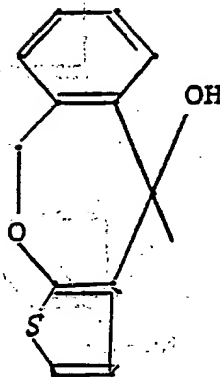
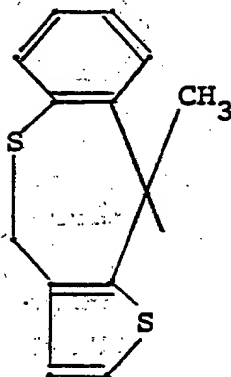
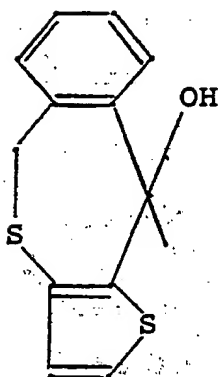
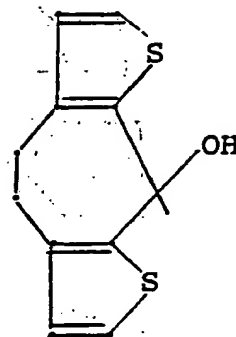
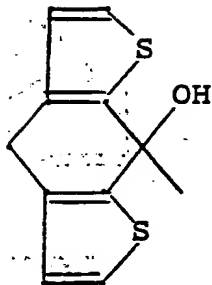
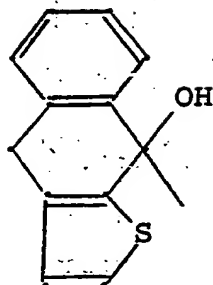
Bedeutet R einen halogen- oder hydroxysubstituierten Alkylrest, so handelt es sich bevorzugt um -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>F bzw. -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OH. Dementsprechend steht die Gruppe A z.B. für die Reste des Scopins, des N-Ethylnor Scopins, des N-Isopropylnor Scopins, des Tropins, des N-Isopropylnortropins, des 6,7-Dehydrotropins, des N-β-Fluorethylnortropins, des N-Isopropyl-6,7-Dehydronortropins, des N-Methylgranatolins bzw. die entsprechenden Quartärverbindungen, wobei das Anion bevorzugt Br<sup>-</sup>

bzw.  $\text{CH}_3\text{SO}_3^\ominus$  ist.

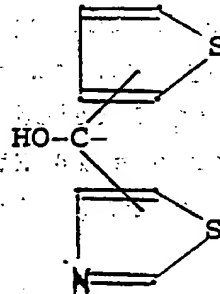
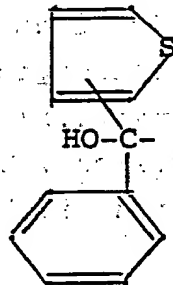
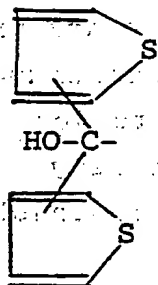
Die Gruppe Z kann beispielsweise folgende Bedeutungen haben, wobei die aromatischen Reste auch substituiert sein können, z.B. durch  $\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}_3$ , F, Cl:

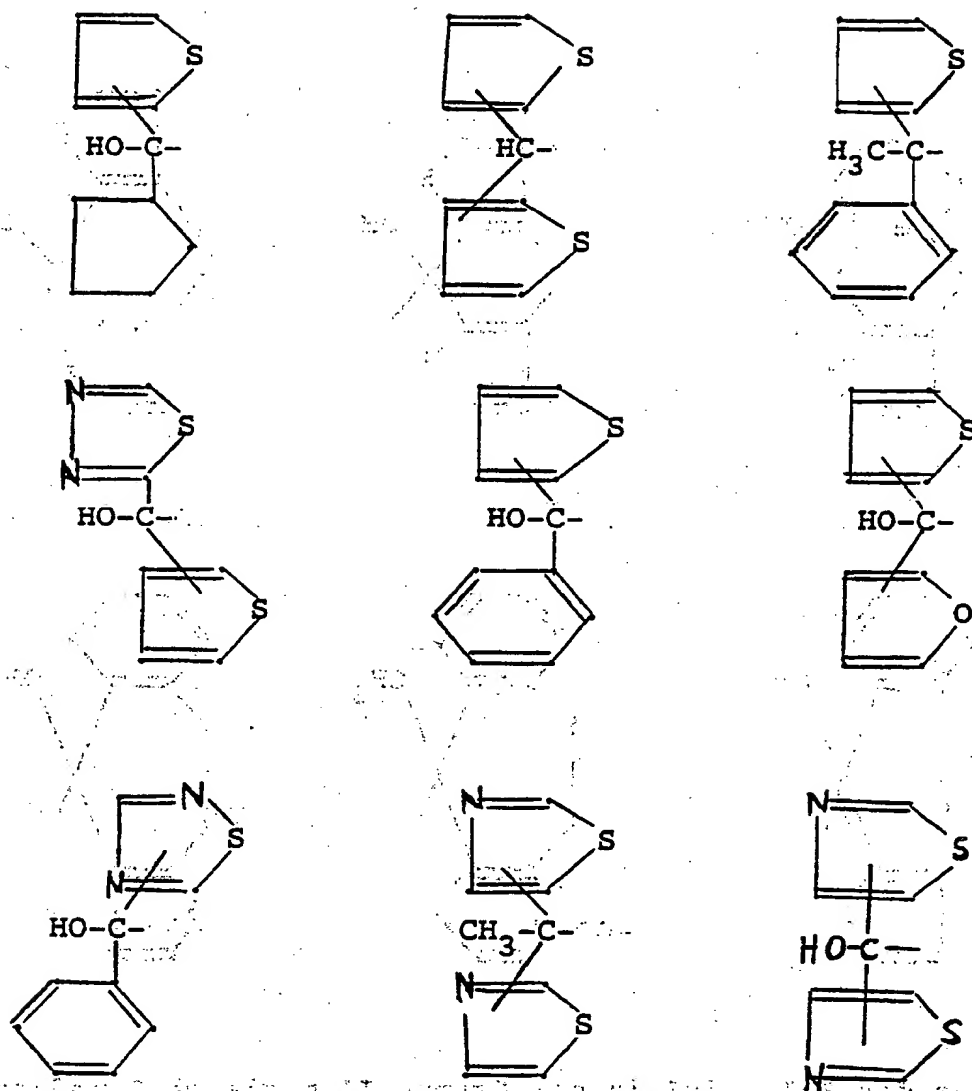






Für den Fall, daß in der Gruppe II m gleich 0 und/oder Q gleich  $-\text{CH}_2-\text{Q}''-(\text{CH}_2)_p-$  ist, kommen als zusätzliche Bedeutungen für die Gruppe III vor allem in Betracht:





Für die therapeutische Anwendung eignen sich besonders die Quartärverbindungen der Formel I, während die Tertiärverbindungen außer als Wirkstoffe auch als Zwischenprodukte wichtig sind.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen stellen stark und lange wirksame Anticholinergika dar. Bei Dosierungen im µg-Bereich werden inhalativ Wirkungsauern von mehr als 24 Stunden erreicht. Die Toxizität liegt zudem im gleichen Bereich wie bei dem Handelsprodukt

Ipratropiumbromid, während gleichzeitig die therapeutische Wirkung z. T. deutlich stärker ist.

Die neuen Verbindungen eignen sich, entsprechend ihrer Natur als Anticholinergika, z.B. zur Behandlung von chronisch obstruktiver Bronchitis und (leichtem bis mittelschwerem) Asthma, ferner zur Behandlung vagal bedingter Sinusbradykardien.

Während sich bei Atemwegserkrankungen hauptsächlich die inhalative Anwendung der neuen Wirkstoffe (insbesondere der Quartärverbindungen) empfiehlt, wodurch Nebenwirkungen weitgehend ausgeschaltet werden, erfolgt die Anwendung bei Sinusbradykardien vorzugsweise intravenös oder oral. Dabei erweist sich als vorteilhaft, daß die neuen Verbindungen die Magen/Darm-Motilität weitgehend unbeeinflusst lassen.

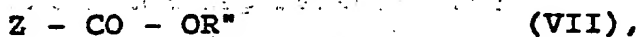
Für die Applikation werden die erfindungsgemäßen Verbindungen mit bekannten Hilfs- und/oder Trägerstoffen zu gebräuchlichen galenischen Zubereitungen verarbeitet, z.B. zu Inhalationslösungen, Suspensionen in verflüssigten Treibgasen, Liposomen bzw. Proliposomen enthaltenden Zubereitungen, Injektionslösungen, Tabletten, Dragées, Kapseln, Inhalationspulvern zur Anwendung in üblichen Inhalationsgeräten.

**Formulierungsbeispiele (Angaben in Gewichtsprozent):****1. Dosieraerosol****Wirkstoff gemäß****der Erfindung****0,005****Sorbitantriöleat****0,1****Monofluortrichlormethan und****Difluordichlormethan 2 : 3****ad 100****Die Suspension wird in einen üblichen****Aerosolbehälter mit Dosierventil gefüllt. Pro****Betätigung werden vorzugsweise 50 µl****Suspension abgegeben. Der Wirkstoff kann****gewünschtenfalls auch höher dosiert werden****(z.B. 0.02 Gew.-%).****2. Tabletten****Wirkstoff gemäß der Erfindung****0,05****Kolloidale Kieselsäure****0,95****Milchzucker****65,00****Kartoffelstärke****28,00****Polyvinylpyrrolidon****3,00****Na-Celluloseglykolat****2,00****Magnesiumstearat****1,00****Die Bestandteile werden in üblicher Weise zu****Tabletten von 200 mg verarbeitet.**

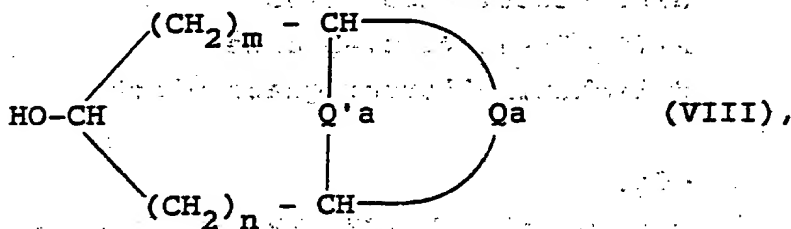
Die vorteilhaften Eigenschaften der neuen Verbindungen zeigen sich beispielsweise in der Hemmung der Broncholyse am Kaninchen (Acetylcholinspasmus i.v.). Nach intravenöser Gabe der neuen Wirkstoffe (Dosis 3 µg/kg i.v.) trat die maximale Wirkung nach 10 bis 40 Minuten ein. Auch am isolierten Organ, z.B. am Meerschweinchenileum oder -rektum konnte eine lange Wirkungsdauer für zahlreiche erfindungsgemäße Verbindungen gezeigt werden.

Zur Herstellung der neuen Verbindungen dienen an sich bekannte Verfahren.

1. Bevorzugt wird ein Ester der Formel



worin Z die obige Bedeutung hat und R<sup>n</sup> für einen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylrest, vorzugsweise für Methyl oder Ethyl steht, mit einem Aminoalkohol der Formel



worin m und n die obige Bedeutung haben, Q'<sub>a</sub> NR' oder NH bedeutet, Q<sub>a</sub> die gleiche Bedeutung wie Q hat, mit der Einschränkung, daß im Fall Q<sub>a</sub> gleich -CH<sub>2</sub>-Q''-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- Q'' nur NR' bedeutet, und worin die OH-Gruppe sich in α- oder β-Stellung befindet, in Gegenwart eines üblichen Umesterungskatalysators umgeestert

oder

2.) ein reaktionsfähiges Derivat ( $R'$  leicht  
abspaltbare Gruppe)



der Säure  $Z-CO-OH$ , insbesondere ein Säurechlorid  
oder Imidazolid, mit einem Alkohol der Formel  
VIII, gegebenenfalls im Überschuß oder in  
Gegenwart eines tertiären Amins wie Triethylamin  
umgesetzt,  
und die erhaltene Verbindung gegebenenfalls

a) wenn  $Q'_a$   $NR'$  bedeutet, mit einem  
reaktionsfähigen Monoderivat  $X-R$  eines  
entsprechenden Alkans ( $X =$  Abgangsgruppe)  
quaterniert

oder

b) wenn  $Q'_a$   $NH$  bedeutet, mit einem endständig  
disubstituierten Alkan  
 $X-(C_4-C_6\text{-Alkylen})-X$  ohne  
Zwischenisolierung quaterniert

oder

c) wenn  $Q_a$  gleich  $-CH_2-NR''-(CH_2)_p-$  ist,  
mit einem reaktionsfähigen Monoderivat  $X-R$   
quaterniert.

Alternativ können Ausgangsverbindungen quaterniert  
werden, in denen die Ausgangsverbindung VIII am  
Stickstoff statt  $R'$  bereits  $R$  in der Bedeutung  
"halogen- oder hydroxysubstituierter Alkylrest"  
enthalten.

Die Umesterung nach Verfahren 1 wird in der Wärme in einem organischen Lösungsmittel, z.B. Toluol, Xylol, Heptan, oder in der Schmelze durchgeführt, wobei starke Basen wie Natriummethylat, Natriumethylat, Natriumhydrid, metallisches Natrium, als Katalysator dienen. Zur Entfernung des freigesetzten niederen Alkohols aus dem Gleichgewicht wird verminderter Druck angewendet, ggf. der Alkohol azeotrop abdestilliert. Die Umesterung erfolgt bei Temperaturen, die im allgemeinen 95°C nicht überschreiten. Häufig verläuft die Umesterung in der Schmelze günstiger. Die Umsetzung gemäß Verfahren 2 erfolgt in einem organischen Lösungsmittel bzw. Lösungsmittelgemisch, das unter den Reaktionsbedingungen hinreichend inert ist, z.B. Aceton, Acetonitril, bei Temperaturen zwischen etwa 0°C und der Siedetemperatur des Reaktionsgemischs.

Aus Säureadditionssalzen der tertiären Amine kann man gewünschtenfalls mit geeigneten basischen Verbindungen in an sich bekannter Weise die freien Basen erhalten. Die Quaternierung wird in geeigneten Lösungsmitteln, etwa Acetonitril oder Acetonitril/Methylenchlorid vorzugsweise bei Raumtemperatur durchgeführt; dabei wird als Quaternierungsreagenz bevorzugt ein entsprechendes Alkylhalogenid, z.B. Alkylbromid, oder auch ein entsprechendes Sulfonsäurederivat, etwa ein Methan- oder Toluolsulfonsäurederivat, verwendet. Umesterungsprodukte mit Q' in der Bedeutung NH dienen als Ausgangsstoffe für diejenigen Verbindungen, in denen R und R' gemeinsam eine C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylengruppe darstellen. Die Überführung in die tertiäre und dann quartäre Verbindung erfolgt dann mit Hilfe geeigneter 1,4-, 1,5- bzw. 1,6-Dihalogenalkane ohne Zwischenisolierung.

Die Ausgangsstoffe können - soweit sie nicht schon beschrieben wurden - analog zu bekannten Verbindungen erhalten werden.

Beispiele:

Di-(2-thienyl)glykolsäuremethylester aus Oxalsäuredimethylester und 2-Thienylmagnesiumbromid;  
Di-(2-thienyl)glykolsäureethylester aus (2-Thienyl)glyoxylsäure und 2-Thienyllithium;  
Hydroxy-phenyl-(2-thienyl)essigsäureethylester aus Phenylglyoxylsäuremethylester und 2-Thienylmagnesiumbromid oder aus (2-Thienyl)glyoxylsäuremethylester und Phenylmagnesiumbromid.

Ähnlich können 2-Thienylglyoxylsäuremethylester und Cyclohexyl- bzw. Cylopentylmagnesiumbromid umgesetzt werden.

Auch für die Herstellung der Aminoalkohole stehen mehrere Verfahren zur Verfügung.

Pseudoscopin kann nach M. Polonovski et al., Bull. soc. chim. 43, 79 (1928) erhalten werden.

Pseudotropenol kann aus dem Gemisch isoliert werden (fraktionierte Kristallisation bzw. Destillation), das z.B. nach V. Hayakawa et al., J. Amer.Chem.Soc. 1978, 100(6), 1786 bzw. R. Noyori et al., J.Amer.Chem.Soc. 1974, 96(10), 3336 erhalten wird.

N-Ethylnorscopin und N-Isopropylnorscopin können durch Hydrogenolyse aus den entsprechenden N-Alkylnorscopolaminen analog Banholzer DE-A P 3215933 hergestellt werden. 6-Methyl-6-azabicyclo[3.2.1]octan-3- $\alpha$ -ol läßt sich herstellen nach F.I.Carroff et al.,

J. Med.Chem. 30, 805 (1987),  
7-Methyl-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-2 $\alpha$ -ol nach J.R.  
Pfister et al., J. Pharmac. Sciences 74, 208 (1985).

Ausgehend von 2- bzw. 3-Furylglyoxynitril können über die daraus erhältliche 2- bzw. 3-Furylglyoxylsäure die entsprechenden Methylester auf übliche Weise hergestellt werden. Aus diesen werden wie beschrieben mit den metallorganischen Derivaten von 2-bzw. 3-Bromthiophen die entsprechenden Glykolsäureester erhalten. Die aus 2-, 3- oder 4-Halogenpyridin erhältlichen metallorganischen Verbindungen lassen sich mit 2- bzw. 3-Thienylglyoxylsäuremethylester zu den entsprechenden Glykolsäureestern umsetzen.

Thienylglykolsäureester, in denen der Thiophenring in 2- bzw. 3-Stellung Fluor enthält, werden z.B. ausgehend von 2-Fluor- bzw. 3-Fluorthiophen hergestellt (Bromieren zu 2-Brom-3-fluor- oder 2-Brom-5-fluorthiophen und, nach Überführung in entsprechende metallorganische Verbindungen, Umsetzung mit geeigneten Glyoxylsäureestern zu den Glykolsäureestern.

2-Fluorthiophen und 3-Fluorthiophen lassen sich analog Unterhalt, Arch.Pharm. 322, 839 (1989) zu den entsprechenden Glyoxylsäureestern umsetzen, die ihrerseits, wie schon beschrieben, mit z.B. 2- oder 3-Thienylderivaten, zu Glykolsäureestern umgesetzt werden können. Durch geeignete Auswahl der Komponenten lassen sich analog symmetrisch substituierte Di-thienylglykolsäureester herstellen.

Ein weiterer Weg bietet sich an analog der Benzoinkondensation und Benzilsäureumlagerung.

Die benötigten Säurechloride kann man aus den Säuren und Thionylchlorid erhalten, die Imidazolide aus den Säuren und Carbonyldiimidazol.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung, ohne sie zu beschränken.

### Beispiel 1

#### Benzilsäurescopinester-methobromid

##### a) Benzilsäurescopinester aus $\alpha$ -Chlordiphenylelessigsäurechlorid und Scopin

---

In eine Lösung von 31,0 g (0,2 mol) Scopin in 60 ml wasserfreiem Pyridin werden bei 0°C innerhalb von 50 min. unter Rühren 26,5 g (0,1 mol)  $\alpha$ -Chlordiphenylelessigsäurechlorid gegeben. Nach beendeter Zugabe wird 4 Stunden ohne Kühlung gerührt und die Mischung danach 24 Stunden stehen gelassen. Zur Aufarbeitung wird das ausgefallene Scopinhydrochlorid abgesaugt. Die abgetrennte Lösung wird unter vermindertem Druck eingedampft, der Rückstand in einem Gemisch aus 600 ml Wasser und 15 ml konz. Salzsäure gelöst und 10 min. auf ca. 80°C erhitzt. Bei einer Temperatur unter 20°C wird Natriumcarbonat zugegeben, bis pH 9 erreicht ist. Der Benzilsäurescopinester wird mit Methylenchlorid extrahiert, die Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Einengen und Behandeln mit Aceton erhält man ein weißes Kristallinat, Fp. 182-3°C (Zers.), Ausbeute 31,8 g (87 % d.Th.).

Elementaranalyse und Spektren bestätigen das Vorliegen der Titelverbindung, die in üblicher Weise in das Hydrochlorid, Fp. 256°C (Zers.; aus Ethanol) übergeführt werden kann.

b) Benzilsäurescopinester aus Benzilsäureimidazolid  
und Scopin

-----

Eine Suspension von 7,13 g (0,046 mol) Scopin und 3,2 g (0,0115 mol) Benzilsäureimidazolid in 50 ml Aceton wird zum Sieden erhitzt. Nach ca. 10 min. werden dann allmählich weitere 9,6 g (0,0345 mol) Benzilsäureimidazolid hinzugegeben. Nach beendeter Umsetzung wird mit Eis/Kochsalz abgekühlt. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt. Es kann in das Hydrochlorid, Fp. 256°C (Zers.; aus Ethanol), übergeführt werden. Ausbeute 8,9 g, 53% d.Th.).

c) Benzilsäurescopinester-methobromid

-----

Zu einer Suspension von 5,48 g (0,015 mol) Benzilsäurescopinester in 120 ml Acetonitril und 20 ml Tetrachlorkohlenstoff werden 7,12 g (0,075 mol) Methyl bromid, in Aceton gelöst, gegeben und unter leichtem Überdruck bis zur vollständigen Umsetzung stehen gelassen. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt, mit kaltem Acetonitril, dann mit Diethylether gewaschen und nach dem Trocknen (bei 40°C unter vermindertem Druck) aus Methanol/Ether umkristallisiert, Fp. 200°C (Zers.).

Elementaranalyse und Spektrum bestätigen das Vorliegen der gewünschten Verbindung.

Beispiel 21-N-B-Fluorethyl-norscopolamin-methobromid

## a) 1-N-B-Fluorethyl-norscopolamin-hydrochlorid

-----

Ein Gemisch aus 16,3 (0,05 mol) 1-Norscopolamin-hydrochlorid, 6,3 g (0,05 mol) 2-Bromfluorethan, 10,6 g (0,1 mol) Natriumcarbonat und 100 ml Acetonitril wird 6 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Danach werden nochmals 6,3 g (0,05 mol) 2-Bromfluorethan und 5,3 g (0,05 mol) Natriumcarbonat zugegeben und weitere 24 Stunden erhitzt. Schließlich werden nochmals 3,2 g (0,025 mol) 2-Bromfluorethan und 2,7 g (0,025 mol) Natriumcarbonat zugegeben und weitere 48 Stunden erhitzt. Man saugt ab und dampft die Lösung ein. Der Rückstand wird in Methylenchlorid aufgenommen, mit Wasser geschüttelt und die Methylenchloridphase über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Methylenchlorids erhält man einen öligen Rückstand, der auf übliche Weise zum Hydrochlorid umgesetzt wird. Aus Methanol/Ether erhält man 13,1 g weiße Kristalle (70,4 % d.Th.), Fp. 197-8°C (Zers.).

## b) Umsetzung zum Methobromid

-----

7,0 g (0,021 mol) des aus dem nach a) erhaltenen Hydrochlorid auf übliche Weise freigesetzten Amins werden in 20 ml abs. Acetonitril mit 9,9 g (0,104 mol) Methylbromid während 6 Tagen bei leichtem

Überdruck umgesetzt. Die ausgefallenen Kristalle werden aus Methanol/Ether umkristallisiert. 3,9 g weiße Kristalle, Fp. 194°C (Zers.).

Elementaranalyse und Spektren bestätigen das Vorliegen der Titelverbindung.

### Beispiel 3

#### Mandelsäurescopinester-methobromid

155,2 g (1,0 mol) Scopin werden in 200 ml abs. Methylenchlorid gelöst und dazu 116,9 g (0,55 mol) Acetylmandelsäurechlorid, gelöst in 100 ml abs. Methylenchlorid, getropft (bei 20°C innerhalb 1 Stunde). (Das Acetylmandelsäurechlorid erhält man aus Acetylmandelsäure und Thionylchlorid). Nach einer Stunde wird das ausgefallene Scopin-hydrochlorid abgetrennt, die Methylenchloridlösung mit Wasser extrahiert und getrocknet.

Die vereinigten Wasserphasen werden mit Natriumcarbonat alkalisch gemacht, mit Methylenchlorid extrahiert und die Methylenchloridphase getrocknet. Aus den vereinigten Methylenchloridlösungen wird das Lösungsmittel abdestilliert. Die zurückbleibende Base wird auf übliche Weise in das Hydrochlorid überführt. Nach Umkristallisieren aus Acetonitril erhält man 124,6 g (67,7 % d.Th.) weiße Kristalle, Fp. 207°C (Zers.).

27,5 g (0,075 mol) der so erhaltenen Acetylverbindung werden in 110 ml 20proz. Salzsäure 20 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Unter Kühlen wird die Reaktionslösung alkalisch gemacht und der

Mandelsäurescopinester mit Methylenchlorid extrahiert. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels wird auf übliche Weise das Hydrochlorid hergestellt.

Aus Methanol/Ether erhält man 22,5 g (92,4 % d.Th.) weiße Kristalle, Fp. 141-2°C.

10,7 g (0,037 mol) des auf übliche Weise aus dem Hydrochlorid freigesetzten Esters werden in Acetonitril mit 17,58 g (0,185 mol) Methylbromid unter leichtem Überdruck 40 Stunden stehen gelassen.

Die ausgeschiedenen Kristalle werden abgesaugt, mit kaltem Acetonitril gewaschen und aus Methanol/Ether umkristallisiert. 10,0 g (70,4 % d.Th.) weiße Kristalle, Fp. 223°C (Zers.).

Elementaranalyse und Spektren bestätigen das Vorliegen der Titelverbindung.

#### Beispiel 4

#### Xanthen-9-carbonsäure-scopinester-methobromid

- a) Zu einer Lösung von 15,5 g (0,1 mol) Scopin in 50 ml Aceton werden bei 20°C gleichzeitig eine Lösung von 11,1 g (0,11 mol) Triethylamin in 20 ml Aceton und 26,9 g (0,11 mol) Xanthen-9-carbonsäurechlorid (aus Xanthen-9-carbonsäure und Thionylchlorid) in 80 ml Aceton getropft. Nach 4 Stunden werden weitere 1,1 g (0,01 mol) Triethylamin und 2,69 g (0,011 mol) Xanthen-9-carbonsäurechlorid zugegeben. Nach 4 Tagen wird abgesaugt und aus der Lösung das Lösungsmittel abdestilliert. Zum Rückstand wird Natriumcarbonatlösung gegeben und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische

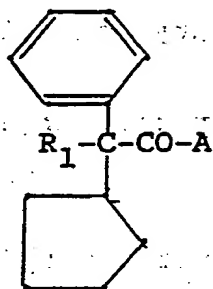
Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert. Aus dem Rückstand erhält man in üblicher Weise das Hydrochlorid des entstandenen Xanthen-9-carbonsäurescopinesters; weiße Kristalle aus Acetonitril/Ether, Fp. 223°C (Zers.); Ausbeute 21,8 g.

- b) Aus einer ausreichenden Menge des entsprechend a) erhaltenen Hydrochlorids wird in üblicher Weise die Base freigesetzt. 36,3 g (0,1 mol) davon werden in einer Lösung von 47,5 g (0,5 mol) Methylbromid in 49 g Acetonitril 24 Stunden unter leichtem Überdruck umgesetzt. Die entstandenen Kristalle werden abgesaugt, mit Aceton/Ether gewaschen und aus Ethanol umkristallisiert. Ausbeute 44,0 g (95,8 % d.Th.), weiße Kristalle, Fp. 139°C. Die Kristalle enthalten 0,5 mol Ethanol. Elementaranalyse und Spektren bestätigen das Vorliegen der Titelverbindung.

Entsprechend den vorstehenden Beispielen können auch die anderen erfindungsgemäßen Verbindungen erhalten werden. Die Verbindungen schmelzen unter Zersetzung.

T A B E L L E I

Verbindungen der Formel

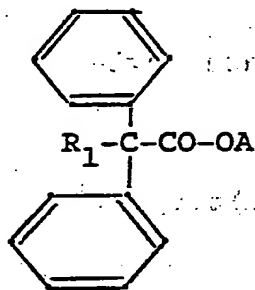


Nr.	R <sub>1</sub>	A	Fp. [°C]
1	OH	3α- Tropanyl-methobromid	275-6
2	OH	3α- Tropanyl-β-fluorethobromid	205-6
3	H	3α-N-Ethyl-(6β,7β-Epoxy)- nortropanyl-methobromid	228
4	H	3α-N-Propyl-(6β,7β-Epoxy)- nortropanyl-methobromid	206-7
5	H	3α-N-Isopropyl-(6β,7β-Epoxy)- nortropanyl-methobromid	218
6	H	3α-(6β,7β-Epoxy)- tropanyl-methobromid	207
7	H	3α-(6,7-Dehydro)tropanyl- methobromid	226-8

Nr.	R <sub>1</sub>	A	Fp. [°C]
8	H	3 $\alpha$ -Tropanyl-methobromid	275-6
9	H	3 $\alpha$ -N-Ethyl-nortropanyl-methobromid	256-7
10	H	(-)-3 $\alpha$ -N-Isopropyl-nortropanyl-methobromid	256
11	H	(+)-3 $\alpha$ -N-Isopropyl-nortropanyl-methobromid	256
12	H	3 $\alpha$ -Nortropanyl-8,1'-pyrrolidinium-bromid	267-70
13	H	(+)-3 $\alpha$ -Tropanyl-methobromid	278-81
14	H	(-)-3 $\alpha$ -Tropanyl-methobromid	278-81

T A B E L L E II

Verbindungen der Formel

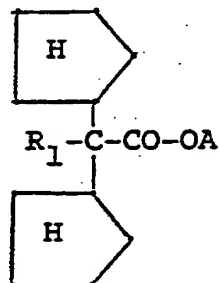


Nr.	R <sub>1</sub>	A	Fp. [°C]
1	OH	3α-N-Isopropyl-nortropanyl-methobromid	258
2	OH	3α-N-β-Chlorethyl-nortropanyl-methobromid	203
3	OH	3α-N-Ethyl-nortropanyl-methobromid	269
4	OH	3α-Tropanyl-ethobromid	258
5	OH	3α-(6β,7β-Epoxy)tropanyl-methobromid	200
6	OH	3α-N-Ethyl-(6β,7β-Epoxy)-nortropanyl-methobromid	220-1
7	OH	3α-(6β,7β-Epoxy)-N-isopropyl-nortropanyl-methobromid	234-5

Nr.	R <sub>1</sub>	A	Fp. [°C]
8	OH	3α-N-Methylgranatanyl-methobromid	249
9	OH	3α-N-Isopropylgranatanyl-methobromid	219-20
10	OH	3α-(6,7-Dehydro)tropanyl-methobromid	207-8
11	H	3α-(6,7-Dehydro)tropanyl-methobromid	214-5
12	OH	3α-(6,7-Dehydro)-N-isopropyl-nortropanyl-methobromid	223
13	H	3α-Nortropanyl-8,1-pyrrolidinium-bromid	231-2

T A B E L L E III

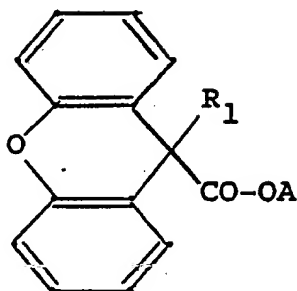
Verbindungen der Formel



Nr.	R <sub>1</sub>	A	Fp. [°C]
1	H	3α-(6β,7β-Epoxy)-tropanyl-methobromid	213-4
2	H	3α-(6β,7β-Epoxy)-tropanyl-propargochlorid	204-5
3	H	3α-N-Ethyl-(6β,7β-Epoxy)-nortropanyl-methobromid	201
4	H	3α-(6,7-Dehydro)tropanyl-methobromid	238-9
5	H	3α-Tropanyl-methobromid	203-5
6	OH	3α-(6β,7β-Epoxy)tropanyl-metho-methansulfonat	

T A B E L L E IV

Verbindungen der Formel

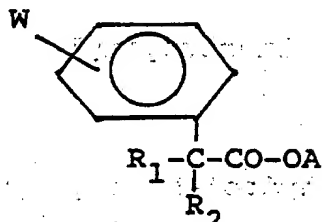


Nr.	R <sub>1</sub>	A	Fp. [°C]
1	H	3α-(6β,7β-Epoxy)-N-n-propyl nortropanyl-methobromid	213-4
2	H	3α-(6β,7β-Epoxy)-N-isopropyl- nortropanyl-methobromid	242
3	H	3α-(6β,7β-Epoxy)-N-ethyl- nortropanyl-methobromid	217
4	H	3α-(6β,7β-Epoxy)tropanyl- methobromid (mit Kristallether)	139
5	H	3α-(6β,7β-Epoxy)tropanyl- ethobromid	128-31
6	H	3α-Tropanyl-ethobromid	212-3
7	OH	3α-N-Isopropylnortropanyl- metho-methansulfonat	229-32

Nr.	R <sub>1</sub>	A	Fp. [°C]
8	H	3 $\alpha$ -N-Isopropyl-nortropanyl-methobromid	184-5
9	H	3 $\alpha$ -(6,7-Dehydro)-N-isopropyl-nortropanyl-methobromid	259
10	H	3 $\alpha$ -(6,7-Dehydro)-tropanyl-methobromid	237-8

Tabelle V

Verbindungen der Formel

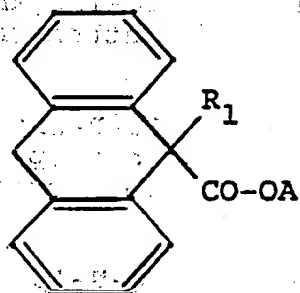


Nr.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	W	A	Fp[°C]
1	OH	H	H	3α-(6β,7β-Epoxy)- tropanyl-methobromid	223
2	CH <sub>2</sub> OH	H	H	3α-(6β,7β-Epoxy)- tropanyl-ethobromid	190
3	H	Cyclo- heptyl	H	3α-(6β,7β-Epoxy)- tropanyl-methobromid	242
4	H	Cyclo- heptyl	H	3α-(6β,7β-Epoxy)- tropanyl-propobromid	215-6
5	-C <sub>5</sub> H <sub>8</sub> -		H	3α-(6β,7β-Epoxy)- tropanyl-methobromid	223-4
6	CH <sub>2</sub> OH	H	H	3α-(6β,7β-Epoxy)-N- (β-fluorethyl)-nor- tropanyl-methobromid	194
7	CH <sub>2</sub> OH	H	H	3α-(6β,7β-Epoxy)-N- (β-hydroxyethyl)- nortropanyl- methobromid	211
8	OH	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-F	3α-Tropanyl- methobromid	220-1

Nr.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	W	A	Fp[°C]
9	-C <sub>5</sub> H <sub>8</sub> -		H	3 $\alpha$ -Tropanyl-methobromid	287-9
10	-C <sub>5</sub> H <sub>8</sub> -		H	3 $\alpha$ -N-Isopropyl-nortropanyl-methobromid	263
11	-C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> -		H	3 $\alpha$ -N-Isopropyl-nortropanyl-methobromid	261
12	OH	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	H	3 $\alpha$ -(6,7-Dehydro)-tropanyl-methobromid	233-5
13	H	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	3-CH <sub>3</sub>	3 $\alpha$ -N-Isopropyl-nortropanyl-methobromid	252-4
14	H	C <sub>5</sub> H <sub>9</sub>	3-CH <sub>3</sub>	3 $\alpha$ -Nortropanyl-8,1'-pyrrolidinium-bromid	224-6

Tabelle VI

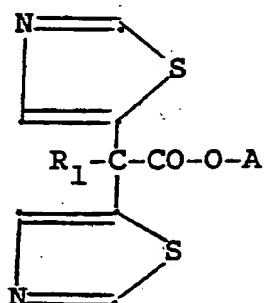
Verbindungen der Formel



Nr.	A	R <sub>1</sub>	Fp. [°C]
1	3α-(6β,7β-Epoxy)-tropanyl-methobromid . H <sub>2</sub> O	H	176
2	3α-Tropanyl-methobromid	H	
3	3α-(6,7-Dehydro)-tropanyl-methobromid	OH	
4	3α-(N-β-Fluorethyl)-nortropanyl-methobromid	H	
5	3α-Tropanyl-β-fluorethobromid	OH	
6	3α-(N-Isopropyl)-granatanyl-methobromid	H	
7	3α-(N-Isopropyl)-nortropanyl-methobromid	H	
8	3α-(6β,7β-Epoxy)-N-isopropyl-nortropanyl-methobromid	OH	
9	3α-(6β,7β-Epoxy)-N-ethylnor-tropanyl-methobromid	OH	
10	3α-(N-Ethyl)-nortropanyl-methobromid	OH	
11	3α-(N-Methyl)-granatanyl-methobromid	CH <sub>3</sub>	

Tabelle VII

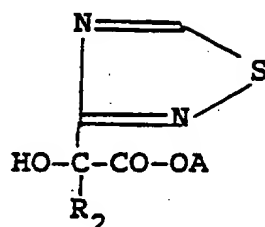
Verbindungen der Formel



Nr.	A	R <sub>I</sub>	Fp. [°C]
1	3α-(6β,7β-Epoxy)-tropanyl-methobromid	H	
2	3α-(6,7-Dehydro)-tropanyl-methobromid	H	
3	3α-(6β,7β-Epoxy)-tropanyl-methobromid	Methyl	
4	3α-(6,7-Dehydro)-tropanyl-methobromid	Methyl	
5	3α-(6β,7β-Epoxy)-tropanyl-methobromid	OH	
6	3α-(6,7-Dehydro)-tropanyl-methobromid	OH	

Tabelle VIII

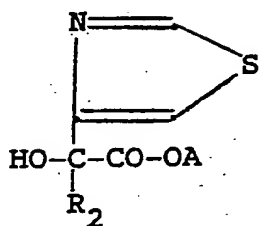
Verbindungen der Formel



Nr.	A	R <sub>2</sub>	Fp. [°C]
1	3α-(6β,7β-Epoxy)-tropanyl-methobromid	Phenyl	
2	3α-(6,7-Dehydro)-tropanyl-methobromid	Phenyl	
3	3α-(6β,7β-Epoxy)-tropanyl-methobromid	Cyclopentyl	
4	3α-(6,7-Dehydro)-tropanyl-methobromid	3-Thienyl	
5	3α-Tropanyl-methobromid	3-Thienyl	
6	3α-(N-Methyl)-granatanyl-methobromid	3-Thienyl	

Tabelle IX

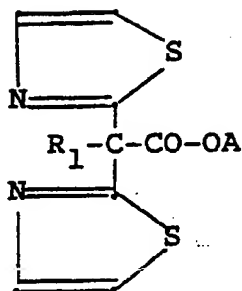
Verbindungen der Formel



Nr.	A	R <sub>2</sub>	Fp. [°C]
1	3α-(6β,7β-Epoxy)-tropanyl-methobromid	Phenyl	
2	3α-(6,7-Dehydro)-tropanyl-methobromid	Phenyl	
3	3α-(6β,7β-Epoxy)-tropanyl-methobromid	Cyclopentyl	
4	3α-(6,7-Dehydro)-tropanyl-methobromid	3-Thienyl	
5	3α-Tropanyl-methobromid	3-Thienyl	
6	3α-(N-Methyl)-granatanyl-methobromid	3-Thienyl	

Tabelle X

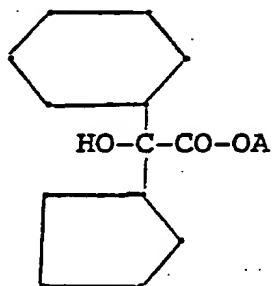
Verbindungen der Formel



Nr.	A	R <sub>1</sub>	Fp. [°C]
1	3α-(6β,7β-Epoxy)-tropanyl-methobromid	H	
2	3α-(6,7-Dehydro)-tropanyl-methobromid	H	
3	3α-(6β,7β-Epoxy)-tropanyl-methobromid	Methyl	
4	3α-(6,7-Dehydro)-tropanyl-methobromid	Methyl	
5	3α-(6β,7β-Epoxy)-tropanyl-methobromid	OH	
6	3α-(6,7-Dehydro)-tropanyl-methobromid	OH	

Tabelle XI

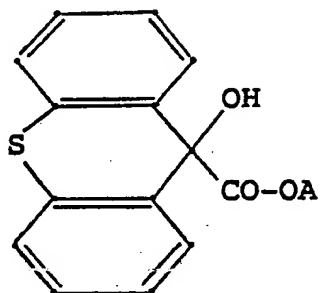
Verbindungen der Formel



Nr.	A	Fp. [°C]
1	3α-(6β,7β-Epoxy)-tropanyl-methobromid	
2	3α-(6,7-Dehydro)-tropanyl-methobromid	
3	3α-(6β,7β-Epoxy)-tropanyl-ethobromid	
4	3α-(6,7-Dehydro)-tropanyl-ethobromid	
5	3α-Tropanyl methobromid	
6	3α-(N-Methyl)-granatanyl-methobromid	

Tabelle XII

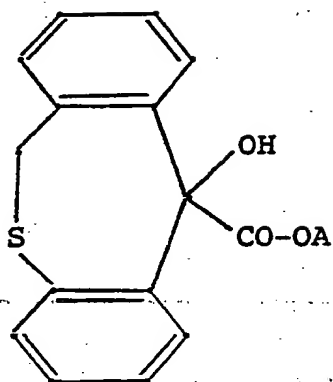
Verbindungen der Formel



Nr.	A	Fp. [°C]
1	3 $\alpha$ -(6 $\beta$ ,7 $\beta$ -Epoxy)-tropanyl-methobromid	
2	3 $\alpha$ -(6,7-Dehydro)-tropanyl-methobromid	
3	3 $\alpha$ -(6 $\beta$ ,7 $\beta$ -Epoxy)-tropanyl-ethobromid	
4	3 $\alpha$ -(6,7-Dehydro)-tropanyl-ethobromid	
5	3 $\alpha$ -Tropanyl methobromid	
6	3 $\alpha$ -(N-Methyl)-granatanyl-methobromid	

Tabelle XIII

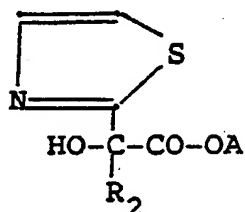
Verbindungen der Formel



Nr.	A	Fp. [°C]
1	3α-(6β,7β-Epoxy)-tropanyl-methobromid	
2	3α-(6,7-Dehydro)-tropanyl-methobromid	
3	3α-(6β,7β-Epoxy)-tropanyl-ethobromid	
4	3α-(6,7-Dehydro)-tropanyl-ethobromid	
5	3α-Tropanyl-methobromid	
6	3α-(N-Methyl)-granatanyl-methobromid	

Tabelle XIV

Quartärverbindungen der Formel



Nr.	A	R <sub>2</sub>	Fp. [°C]
1	3α-(6β,7β-Epoxy)-tropanyl-methobromid	2-Thienyl	
2	3α-Tropanyl-methobromid	2-Thienyl	
3	3α-(6,7-Dehydro)-tropanyl-methobromid	2-Thienyl	
4	3α-(N-β-Fluorethyl)-nortropanyl-methobromid	2-Thienyl	
5	3α-Tropanyl-β-fluorethobromid	2-Thienyl	
6	3α-(N-Isopropyl)-granatanyl-methobromid	2-Thienyl	
7	3α-(N-Isopropyl)-nortropanyl-methobromid	2-Thienyl	
8	3α-(6β,7β-Epoxy)-N-isopropyl-nortropanyl-methobromid	2-Thienyl	
9	3α-(6β,7β-Epoxy)-N-ethylnortropanyl-methobromid	2-Thienyl	
10	3α-(N-Ethyl)-nortropanyl-methobromid	2-Thienyl	
11	3α-(N-Methyl)-granatanyl-methobromid	2-Thienyl	

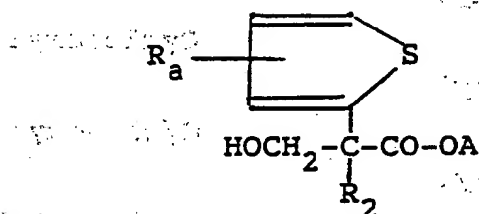
Nr.	A	R <sub>2</sub>	Fp. [°C]
12	3 $\alpha$ -(6 $\beta$ ,7 $\beta$ -Epoxy)-N- $\beta$ -fluor-ethyl -nortropanyl-methobromid	2-Thienyl	
13	3 $\alpha$ -(6 $\beta$ ,7 $\beta$ -Epoxy)-N-n-propyl- nortropanyl-methobromid	2-Thienyl	
14	3 $\alpha$ -Tropanyl- $\beta$ -hydroxyethobromid	2-Thienyl	
15	3 $\alpha$ -(6 $\beta$ ,7 $\beta$ -Epoxy)-tropanyl- methobromid	Phenyl	
16	3 $\alpha$ -Tropanyl-methobromid	Phenyl	
17	3 $\alpha$ -(N- $\beta$ -Fluorethyl)- nortropanyl-methobromid	Phenyl	
18	3 $\alpha$ -(6,7-Dehydro)-tropanyl- methobromid	Phenyl	
19	3 $\alpha$ -(N-Ethyl)-nortropanyl- methobromid	Phenyl	
20	3 $\alpha$ -(N-Isopropyl)-nortropanyl- methobromid	Phenyl	
21	3 $\alpha$ -Tropanyl-ethobromid	Phenyl	
22	3 $\alpha$ -(N-Ethyl)-nortropanyl- ethobromid	Phenyl	
23	3 $\alpha$ -(6 $\beta$ ,7 $\beta$ -Epoxy)-tropanyl- ethobromid	Phenyl	
24	3 $\alpha$ -Tropanyl- $\beta$ -fluor-ethobromid	Phenyl	
25	3 $\alpha$ -Tropanyl-methobromid	Cyclohexyl	
26	3 $\alpha$ -(N- $\beta$ -Fluorethyl)-nortropanyl- methobromid	Cyclohexyl	
27	3 $\alpha$ -Tropanyl- $\beta$ -fluorethobromid	Cyclohexyl	
28	3 $\alpha$ -Tropanyl-methobromid	Cyclopentyl	
29	3 $\alpha$ -Tropanyl-ethobromid	Cyclopentyl	
30	3 $\alpha$ -(N-Ethyl)-nortropanyl- methobromid	Cyclopentyl	
31	3 $\alpha$ -(N-Isopropyl)-nortropanyl- methobromid	Cyclopentyl	

Nr.	A	R <sub>2</sub>	Fp. [°C]
32	3 $\alpha$ -Tropanyl- $\beta$ -fluorethobromid	Cyclopentyl	
33	3 $\alpha$ -(N- $\beta$ -Fluorethyl)-nortropanyl-methobromid	Cyclopentyl	
34	3 $\alpha$ (6,7-Dehydro)-tropanyl-metho-methansulfonat	2-Thienyl	
35	3 $\beta$ -(6 $\beta$ ,7 $\beta$ -Epoxy)-tropanyl-methobromid	2-Thienyl	
36	3 $\beta$ -Tropanyl-methobromid	2-Thienyl	
37	3 $\beta$ -(6,7-Dehydro)-tropanyl-methobromid	2-Thienyl	
38	3 $\alpha$ (6,7-Dehydro)-tropanyl-methobromid	3-Thienyl	
39	3 $\alpha$ -(6 $\beta$ ,7 $\beta$ -Epoxy)-tropanyl-methobromid	3-Thienyl	
40	(+)-Enantiomeres von Nr. 1		
41	(-)-Enantiomeres von Nr. 1		
42	3 $\alpha$ -(6 $\beta$ ,7 $\beta$ -Epoxy)-tropanyl-methobromid	2-Furyl	
43	3 $\alpha$ -(6,7-Dehydro)-tropanyl-methobromid	2-Furyl	
44	3 $\alpha$ -Tropanyl-methobromid	2-Furyl	
45	3 $\alpha$ -(6 $\beta$ ,7 $\beta$ -Epoxy)-tropanyl-methobromid	2-Pyridyl	
46	3 $\alpha$ -(6,7-Dehydro)-tropanyl-methobromid	2-Pyridyl	
47	3 $\alpha$ -Tropanyl-methobromid	2-Pyridyl	
48	3 $\alpha$ -Tropanyl-methobromid	3-Thienyl	
49	3 $\alpha$ -(6,7-Dehydro)-tropanyl-methobromid	Cyclopentyl	

Nr.	A	R <sub>2</sub>	Fp. [°C]
50	3 $\alpha$ -(6B,7B-Epoxy)-tropanyl methobromid	Cyclohexyl	
51	3 $\alpha$ -(6,7-Dehydro)-tropanyl methobromid	Cyclohexyl	
52	3 $\alpha$ -(6B,7B-Epoxy)-tropanyl methobromid	Cyclopentyl	

Tabelle XV

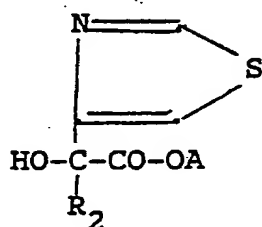
Verbindungen der Formel



Nr.	A	$R_2$	$R_a$ Fp. [°C]
1	3 $\alpha$ -(6 $\beta$ ,7 $\beta$ -Epoxy)-tropanyl-methobromid	2-Thienyl	5-Methyl
2	3 $\alpha$ -(6,7-Dehydro)-tropanyl-methobromid	2-Thienyl	5-Methyl
3	3 $\alpha$ -Tropanyl-methobromid	2-Thienyl	5-Methyl
4	3 $\alpha$ -(6 $\beta$ ,7 $\beta$ -Epoxy)-tropanyl-methobromid	2-(5-Methyl)-thienyl	5-Methyl
5	3 $\alpha$ -(6,7-Dehydro)-tropanyl-methobromid	2-(5-Methyl)-thienyl	5-Methyl
6	3 $\alpha$ -Tropanyl-methobromid	2-(5-Methyl)-thienyl	5-Methyl
7	3 $\alpha$ -(6 $\beta$ ,7 $\beta$ -Epoxy)-tropanyl-methobromid	2-Thienyl	5-Fluor
8	3 $\alpha$ -(6,7-Dehydro)-tropanyl-methobromid	2-Thienyl	5-Fluor
9	3 $\alpha$ -Tropanyl-methobromid	2-Thienyl	5-Fluor
10	3 $\alpha$ -(6 $\beta$ ,7 $\beta$ -Epoxy)-tropanyl-methobromid	2-(5-Fluor)-thienyl	5-Fluor
11	3 $\alpha$ -(6,7-Dehydro)-tropanyl-methobromid	2-(5-Fluor)-thienyl	5-Fluor
12	3 $\alpha$ -Tropanyl-methobromid	2-(5-Fluor)-thienyl	5-Fluor

Tabelle XVI

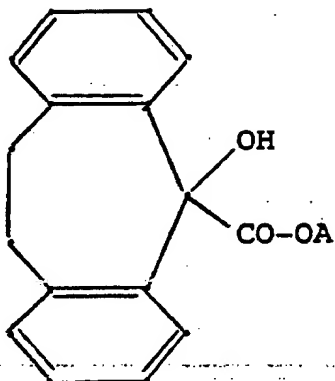
Verbindungen der Formel



Nr.	A	$R_2$	Ep. [°C]
1	3 $\alpha$ -(6 $\beta$ ,7 $\beta$ -Epoxy)-tropanyl methobromid	Phenyl	
2	3 $\alpha$ -(6,7-Dehydro)-tropanyl methobromid	Phenyl	
3	3 $\alpha$ -(6 $\beta$ ,7 $\beta$ -Epoxy)-tropanyl methobromid	3-Thienyl	
4	3 $\alpha$ -(6,7-Dehydro)-tropanyl methobromid	3-Thienyl	
5	3 $\alpha$ -Tropanyl methobromid	3-Thienyl	
6	3 $\alpha$ -(N-Methyl)-granatanyl methobromid	3-Thienyl	

Tabelle XVII

## Verbindungen der Formel



Nr.

A

Fp. [°C]

- | Nr. | A  | Fp. [°C] |
|-----|--|----------|
| 1   | 3α-(6β,7β-Epoxy)-tropanyl-methobromid                |          |
| 2   | 3α-Tropanyl-methobromid                              |          |
| 3   | 3α-(6,7-Dehydro)-tropanyl-methobromid                |          |
| 4   | 3α-(N-β-Fluorethyl)-nortropanyl-methobromid          |          |
| 5   | 3α-Tropanyl-β-fluorethobromid                        |          |
| 6   | 3α-(N-Isopropyl)-granatanyl-methobromid              |          |
| 7   | 3α-(N-Isopropyl)-nortropanyl-methobromid             |          |
| 8   | 3α-(6β,7β-Epoxy)-N-isopropyl-nortropanyl-methobromid |          |
| 9   | 3α-(6β,7β-Epoxy)-N-ethylnortropanyl-methobromid      |          |
| 10  | 3α-(N-Ethyl)-nortropanyl-methobromid                 |          |
| 11  | 3α-(N-Methyl)-granatanyl-methobromid                 |          |

Nr.	A	Ep. [°C]
-----	---	----------

12	3 $\alpha$ -(6 $\beta$ ,7 $\beta$ -Epoxy)-N- $\beta$ -fluor-ethyl -nortropanyl-methobromid	
----	---	--

13	3 $\alpha$ -(6 $\beta$ ,7 $\beta$ -Epoxy)-N-n-propyl- nortropanyl-methobromid	
----	--	--

14	3 $\alpha$ -Tropanyl- $\beta$ -hydroxyethobromid	
----	--	--

15	3 $\alpha$ -(6,7-Dehydro)-tropanyl- metho-methansulfonat	
----	---	--

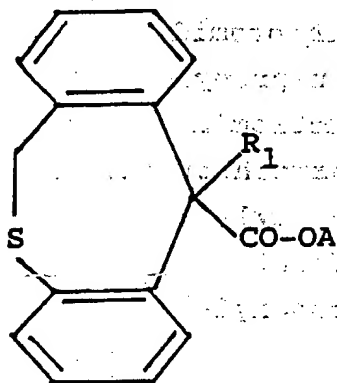
16	3 $\beta$ -(6 $\beta$ ,7 $\beta$ -Epoxy)-tropanyl- methobromid	
----	---	--

17	3 $\beta$ -Tropanyl-methobromid	
----	---------------------------------	--

18	3 $\beta$ -(6,7-Dehydro)-tropanyl- methobromid	
----	---	--

Tabelle XVIII

Verbindungen der Formel



Nr.	A	R <sub>1</sub>	Fp. [°C]
1	3α-(6β,7β-Epoxy)-tropanyl methobromid	OH	
2	3α-(6,7-Dehydro)-tropanyl methobromid	OH	
3	3α-(6β,7β-Epoxy)-tropanyl methobromid	Methyl	
4	3α-(6,7-Dehydro)-tropanyl methobromid	Methyl	
5	3α-Tropanyl methobromid	H	
6	3α-(N-Ethyl)-nortropanyl methobromid	H	

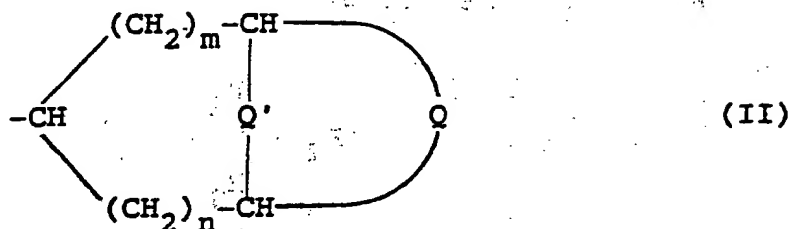
Patentansprüche

## 1. Die neuen Verbindungen der Formel



in der

A für die Gruppe



steht,

worin

m 0, 1 oder 2,

n 1 oder 2 bedeuten und  $m + n \leq 3$  sind,

Q eine der zweibindigen Gruppen

-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-,

-CH-CH-

oder -CH<sub>2</sub>-Q''-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-

(p = 0 oder 1)

und

Q' die Gruppe =NR, die Gruppe =NRR' oder die Gruppe CH<sub>2</sub> darstellt, wobei R einen ggf. halogen- oder hydroxysubstituierten C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylrest, R' einen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylrest bedeutet und R und R' gemeinsam auch einen C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylenrest bilden

können, und wobei im Falle der Quartärverbindungen der positiven Ladung des N-Atoms ein Äquivalent eines Anions gegenübersteht ( $X^{\ominus}$ ),

und

$Q''$  die gleiche Bedeutung wie  $Q'$  hat, ausgenommen  $CH_2$ , mit der Maßgabe, daß  $Q$  dann für  $-CH_2-Q''-(CH_2)_p-$  steht, wenn  $Q'$   $CH_2$  bedeutet,

Z für die Gruppe



steht,

worin

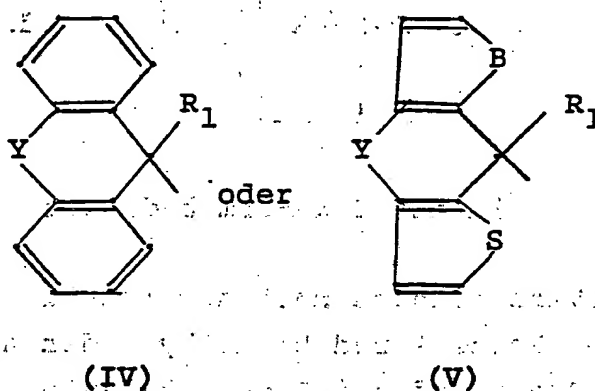
$R_1$  H, OH,  $CH_2OH$ ,  $C_1-C_4$ -Alkyl oder  $C_1-C_4$ -Alkoxy,

$R_2$  und  $R_3$ , die gleich oder verschieden sein können und von denen eines auch H sein kann,

- (a) Phenyl, Furyl, einen mit Thienyl isoelektronischen aromatischen Rest,  $C_5-C_7$ -Cycloalkyl, Pyridyl,  $C_5-C_7$ -Cycloalkenyl oder, insbesondere, wenn m gleich 0 und/oder Q gleich  $-CH_2-Q''-(CH_2)_p$  ist, auch Thienyl,
- (b) einen gegebenenfalls sauerstoffunterbrochenen aliphatischen Rest mit bis zu 20 C-Atomen, einen

phenyl-, phenoxy-, thienyl-, furyl-,  
 $C_5$ - $C_7$ -cycloalkyl- oder  
 fluorsubstituierten  
 $C_1$ - $C_6$ -Alkylrest bedeutet,

(c) die gesamte Gruppe III auch für einen  
 tricyclischen Rest der Formel



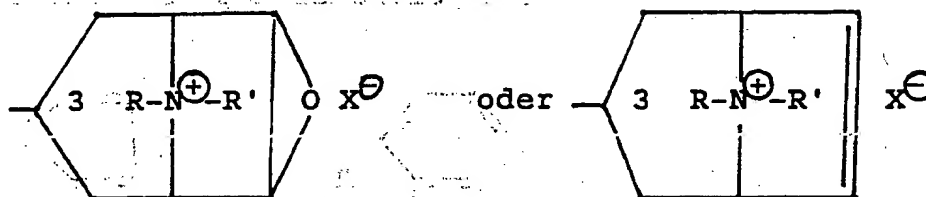
oder einen Rest der Formel



darstellen kann, wobei B S oder CH=CH,  
 $R'_1$  das gleiche wie  $R_1$  und zusätzlich  
 Phenyl, Thienyl, Furyl, Thiazolyl,  
 Thiadiazolyl oder Methoxyphenyl, Y eine  
 Einfachbindung, ein O- oder S-Atom oder eine  
 der Gruppen  $-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-$ ,  
 $-CH=CH-$ ,  $-OCH_2-$  oder  $-S-CH_2$  und q 1, 2  
 oder 3 repräsentiert.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, in denen  $R_1$  OH,  $CH_3$  oder  $CH_2OH$  bedeutet.

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, in denen A eine Gruppe der Formel



in der 3  $\alpha$ -Form bedeutet.

4. Verbindungen nach Anspruch 1, 2 oder 3, in denen einer der Reste R und R' Methyl, der andere Methyl, Ethyl, n-Propyl oder i-Propyl bedeutet.

5. Verbindungen nach Anspruch 1, 2, 3 oder 4, in denen  $R_2$  ein Thienyl-, Thiazolyl- oder Thiadiazolylrest ist.

6. Verbindungen nach Anspruch 1, 2, 3 oder 4, in denen die Gruppe  $-CR_1R_2R_3$  (III) eine der Gruppen IV, V oder VI bedeutet.

7. Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer Verbindung nach Anspruch 1 bis 6, neben üblichen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.

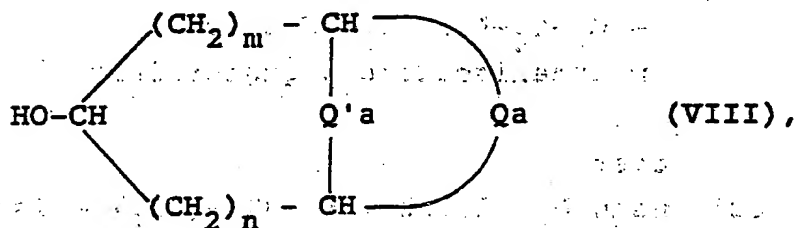
8. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1 bis 6 bei der Herstellung von anticholinergen Arzneimitteln.

9. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1 bis 6 zur Behandlung von Atemwegserkrankungen und Sinusbradykardien.

10. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) einen Ester der Formel  $Z - CO - OR''$  (VII),

worin Z die obige Bedeutung hat und R" für einen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylrest, vorzugsweise für Methyl oder Ethyl steht, mit einem Aminoalkohol der Formel



worin m und n die obige Bedeutung haben,  $Q'_a$  NR' oder NH bedeutet,  $Q_a$  die gleiche Bedeutung wie Q hat, mit der Einschränkung, daß im Fall  $Q_a$  gleich  $-CH_2-Q''-(CH_2)_p-Q''$  nur NR' bedeutet.

und worin die OH-Gruppe sich in  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Stellung befindet, in Gegenwart eines üblichen Umesterungskatalysators umestert

oder

b) ein reaktionsfähiges Derivat (R'" leicht  
abspaltbare Gruppe)



der Säure  $Z\text{-CO-OH}$ , insbesondere ein Säurechlorid oder Imidazolium, mit einem Alkohol der Formel VIII, gegebenenfalls im Überschuß oder in Gegenwart eines tertiärenamins wie Triethylamin umgesetzt, die erhaltenen Verbindungen gegebenenfalls

aa) wenn  $Q'_a$   $\text{NR}'$  bedeutet, mit einem reaktionsfähigen Monoderivat  $X\text{-R}$  eines entsprechenden Alkans ( $X$  = Abgangsgruppe) quaterniert

oder

bb) wenn  $Q'_a$   $\text{NH}$  bedeutet, mit einem endständig disubstituierten Alkan  $X\text{-(C}_4\text{-C}_6\text{-Alkylen)-X}$  ohne Zwischenisolierung quaterniert

oder

cc) wenn  $Q_a$  gleich  $\text{-CH}_2\text{-NR}'\text{-(CH}_2\text{)}_p\text{-}$  ist, mit einem reaktionsfähigen Monoderivat  $X\text{-R}$  quaterniert.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP92/00489

<b>I. CLASSIFICATION</b> <b>N F SUBJECT MATTER</b> (If several classification symbols apply, indicate all) *		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int.Cl <sup>5</sup> : C07D 451/10 C07D 451/14 A61K 31/46		
<b>II. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum Documentation Searched <sup>7</sup>		
Classification System	Classification Symbols	
Int.Cl <sup>5</sup>	C07D 451/00	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched <sup>8</sup>		
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <sup>9</sup></b>		
Category <sup>9</sup>	Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>13</sup>
X	DE, A, 2540633 (C.H. BOEHRINGER SOHN) 28 April 1977, see the whole document ---	1,2,7
X	EP, A, 0128437 (BOEHRINGER INGELHEIM KG) 19 December 1984, see the whole document ---	1,2,7,8
X	Acta Chemica Scandinavica, volume 24, No. 5, 1970, (Copenhagen, DK), K. NYBERG et al.: "Investigations of dithienylglycolic esters. I. Preparation of methyl dithienylglycolates. Magnetically nonequivalent protons in dithienylglycolates", pages 1590-1596, see page 1595 ---	1
X	Arzneimittelforschung, volume 17, No. 6, 1967, (Aulendorf, DE), H. BERTHOLDT et al.: "Über Azoniaspiro-Verbindungen", pages 719-726, see page 722 ---	1
X	DE, A, 2026661 (C.H. BOEHRINGER SOHN) 16 December 1971, see the whole document ---	1,2,7,8
X	DE, A, 1770183 (EGYESÜLT GYOGYSZER ES TAPSZERGYAR) ---	1,2,7
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>* Special categories of cited documents: <sup>10</sup></p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p> </div> </div>		
<b>IV. CERTIFICATION</b>		
Date of the Actual Completion of the International Search		Date of Mailing of this International Search Report
12 May 1992 (12.05.92)		10 August 1992 (10.08.92)
International Searching Authority		Signature of Authorized Officer
European Patent Office		

## III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)

Category *	Citation of Document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No
	23 September 1971, see the whole document	
X	US, A, 3145211 (STERLING DRUG INC.) 18 August 1964, see the whole document	1,2,7
X	FR, A, 2208649 (SYNTHELABO) 28 June 1974, see the whole document	1,7,8
X	FR, A, 2168881 (SYNTHELABO) 7 September 1973, see the whole document	1,7,8
X	US, A, 2753288 (THE UPJOHN CO.) 3 July 1956, see the whole document	1,7
X	FR, A, 3228 (F. HOFFMANN-LA ROCHE) 5 April 1965, see example 8	1,7
X	DE, A, 1620077 (N. V. KONINKLIJKE PHARMACEUTISCHE FABRIEKEN) 12 February 1970, see the whole document	1,7
X	Journal of the Chemical Society, 1957, (Cambridge, US), R. FOSTER et al.: "Further new tropine derivatives", pages 3575-3578, see page 3576	1,7
E	EP, A, 418716 (BOEHRINGER INGELHEIM KG) 27 March 1991, see the whole document	

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET

V. ☐ OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE :

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (a) for the following reasons:

1. ☒ Claim numbers 1-10 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

see attached sheet.

2. ☐ Claim numbers           , because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claim numbers           , because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of PCT Rule 6.4(a).

VI. ☐ OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING :

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims of the international application.
2. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims of the international application for which fees were paid, specifically claims:
3. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim numbers:
4. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the International Searching Authority did not invite payment of any additional fee.

## Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

It may be expected of the applicant that he know, at least to a certain extent, his own applications and that he limit the scope of the claims accordingly. This does not seem to be the case here. The definition of the substituents R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> and R<sub>3</sub> is too broad : the search gave too many relevant documents and therefore the search report is not to be taken as complete.

# ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

EP 9200489

SA 56969

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 05/08/92. The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE-A- 2540633	28-04-77	AT-B- 353428	12-11-79
		AU-B- 506286	20-12-79
		AU-A- 1762976	16-03-78
		BE-A- 846104	10-03-77
		CA-A- 1079733	17-06-80
		CH-A- 621349	30-01-81
		FR-A, B 2323387	08-04-77
		GB-A- 1517086	12-07-78
		JP-C- 1390597	23-07-87
		JP-A- 52036693	22-03-77
		JP-B- 61052155	12-11-86
		JP-C- 1423416	15-02-88
		JP-A- 62005983	12-01-87
		JP-B- 62033232	20-07-87
		LU-A- 75781	12-05-78
		NL-A- 7610063	15-03-77
		SE-B- 428472	04-07-83
		SE-A- 7610070	13-03-77
		US-A- 4042700	16-08-77
EP-A- 0128437	19-12-84	DE-A- 3320138	06-12-84
		DE-A- 3469527	07-04-88
		JP-A- 60006687	14-01-85
		US-A- 4549021	22-10-85
DE-A- 2026661	16-12-71	AT-A, B 316020	15-05-74
		AT-A, B 306258	15-02-73
		BE-A- 767958	01-12-71
		CA-A- 969183	10-06-75
		CH-A- 561720	15-05-75
		CH-A- 568318	31-10-75
		FR-A, B 2100713	24-03-72
		GB-A- 1351526	01-05-74
		NL-A- 7107473	03-12-71
		SE-B- 386676	16-08-76
		US-A- 3703523	21-11-72
		US-A- 3743735	03-07-73
DE-A- 1770183	23-09-71	BE-A- 713629	14-10-68

# ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

EP 9200489  
SA 56969

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 05/08/92. The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE-A- 1770183		CH-A- 500986	31-12-70
		FR-A- 1562433	04-04-69
		GB-A- 1223130	24-02-71
		NL-A- 6805130	14-10-68
		NL-A- 7214876	26-02-73
US-A- 3145211		None	
FR-A- 2208649	28-06-74	None	
FR-A- 2168881	07-09-73	None	
US-A- 2753288		None	
FR-A- 3228		None	
DE-A- 1620077	12-02-70	BE-A- 671433	26-04-66
		FR-M- 6669	03-02-69
		FR-A- 1553663	17-01-69
		GB-A- 1107036	
		NL-A- 6513732	02-05-66
		US-A- 3349093	
EP-A- 418716	27-03-91	DE-A- 3931041	28-03-91
		AU-A- 6431890	18-04-91
		WO-A- 9104252	04-04-91

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 92/00489

<b>I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS</b> (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) <sup>6</sup>		
Nach der internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC Int.C1.5                      C 07 D 451/10                      C-07 D 451/14                      A-61-K 31/46		
<b>II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE</b>		
Recherchierte Mindestprüfstoff <sup>7</sup>		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int.C1.5	C 07 D 451/00	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen <sup>8</sup>		
<b>III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN</b> <sup>9</sup>		
Art. <sup>9</sup>	Kennzeichnung der Veröffentlichung <sup>11</sup> , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile <sup>12</sup>	Betr. Anspruch Nr. <sup>13</sup>
X	DE,A,2540633 (C.H. BOEHRINGER SOHN) 28. April 1977, siehe das ganze Dokument ---	1,2,7
X	EP,A,0128437 (BOEHRINGER INGELHEIM KG) 19. Dezember 1984, siehe das ganze Dokument ---	1,2,7,8
X	Acta Chemica Scandinavica, Band 24, Nr. 5, 1970, (Copenhagen, DK), K. NYBERG et al.: "Investigations of dithienylglycolic esters. I. Preparation of methyl dithienylglycolates. Magnetically nonequivalent protons in dithienylglycolates", Seiten 1590-1596, siehe Seite 1595 ---	1
X	Arzneimittelforschung, Band 17, Nr. 6, 1967, (Aulendorf, DE), H. BERTHOLDT et al.: "Über Azoniaspiro-Verbindungen", Seiten 719-726, siehe Seite 722 ---	1
-/-		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p><sup>10</sup> Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> </div> </div>		
<b>IV. BESCHEINIGUNG</b>		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
12-05-1992		10.08.92
Internationale Recherchenbehörde		Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten
EUROPAISCHES PATENTAMT		VAN BIJLEN H.

## III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)

Art °	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE,A,2026661 (C.H. BOEHRINGER SOHN) 16. Dezember 1971, siehe das ganze Dokument	1,2,7,8
X	DE,A,1770183 (EGYESULT GYOGYSZER ES TAPSZERGYAR) 23. September 1971, siehe das ganze Dokument	1,2,7
X	US,A,3145211 (STERLING DRUG INC.) 18. August 1964, siehe das ganze Dokument	1,2,7
X	FR,A,2208649 (SYNTHELABO) 28. Juni 1974, siehe das ganze Dokument	1,7,8
X	FR,A,2168881 (SYNTHELABO) 7. September 1973, siehe das ganze Dokument	1,7,8
XS, I	US,A,2753288 (THE UPJOHN CO.) 3. Juli 1956, siehe das ganze Dokument	1,7
XS, I	FR,A, 3228 (F. HOFFMANN-LA ROCHE) 5. April 1965, siehe Beispiel 8	1,7
X I	DE,A,1620077 (N.V. KONINKLIJKE PHARMACEUTISCHE FABRIEKEN) 12. Februar 1970, siehe das ganze Dokument	1,7
X	Journal of the Chemical Society, 1957, (Cambridge, US), R. FOSTER et al.: "Further new tropine derivatives", Seiten 3575-3578, siehe Seite 3576	1,7
E	EP,A, 418716 (BOEHRINGER INGELHEIM KG) 27. März 1991, siehe das ganze Dokument	

**Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)**

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. 1-10  
weil Sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
Es sollte vom Anmelder erwartet werden können, dass er, zumindest bis zu einem gewissen Grad, die eigenen Anmeldungen kennt und die Breite der Ansprüche der vorliegenden Anmeldung entsprechend beschränkt. Dieses scheint hier nicht der Fall zu sein. Die Definition der Substituenten  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  ist zu breit: die Recherche ergab zu viele relevante Dokumente, so dass der Recherchenbericht nicht als vollständig anzusehen ist.
2. ☐ Ansprüche Nr.   
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.   
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

**Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)**

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.   
1-10
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:  
1-10

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

# ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

EP 9200489

SA 56969

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben.  
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 05/08/92  
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE-A- 2540633	28-04-77	AT-B- 353428	12-11-79
		AU-B- 506286	20-12-79
		AU-A- 1762976	16-03-78
		BE-A- 846104	10-03-77
		CA-A- 1079733	17-06-80
		CH-A- 621349	30-01-81
		FR-A, B 2323387	08-04-77
		GB-A- 1517086	12-07-78
		JP-C- 1390597	23-07-87
		JP-A- 52036693	22-03-77
		JP-B- 61052155	12-11-86
		JP-C- 1423416	15-02-88
		JP-A- 62005983	12-01-87
		JP-B- 62033232	20-07-87
		LU-A- 75781	12-05-78
		NL-A- 7610063	15-03-77
		SE-B- 428472	04-07-83
		SE-A- 7610070	13-03-77
		US-A- 4042700	16-08-77
EP-A- 0128437	19-12-84	DE-A- 3320138	06-12-84
		DE-A- 3469527	07-04-88
		JP-A- 60006687	14-01-85
		US-A- 4549021	22-10-85
DE-A- 2026661	16-12-71	AT-A, B 316020	15-05-74
		AT-A, B 306258	15-02-73
		BE-A- 767958	01-12-71
		CA-A- 969183	10-06-75
		CH-A- 561720	15-05-75
		CH-A- 568318	31-10-75
		FR-A, B 2100713	24-03-72
		GB-A- 1351526	01-05-74
		NL-A- 7107473	03-12-71
		SE-B- 386676	16-08-76
		US-A- 3703523	21-11-72
		US-A- 3743735	03-07-73
DE-A- 1770183	23-09-71	BE-A- 713629	14-10-68

EPO FORM P003

# ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

EP 9200489  
SA 56969

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 05/08/92

Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE-A- 1770183		CH-A- 500986	31-12-70
		FR-A- 1562433	04-04-69
		GB-A- 1223130	24-02-71
		NL-A- 6805130	14-10-68
		NL-A- 7214876	26-02-73
US-A- 3145211		Keine	
FR-A- 2208649	28-06-74	Keine	
FR-A- 2168881	07-09-73	Keine	
US-A- 2753288		Keine	
FR-A- 3228		Keine	
DE-A- 1620077	12-02-70	BE-A- 671433	26-04-66
		FR-M- 6669	03-02-69
		FR-A- 1553663	17-01-69
		GB-A- 1107036	
		NL-A- 6513732	02-05-66
		US-A- 3349093	
EP-A- 418716	27-03-91	DE-A- 3931041	28-03-91
		AU-A- 6431890	18-04-91
		WO-A- 9104252	04-04-91



Creation date: 01-24-2004  
Indexing Officer: ADOWNING - ANTONIO DOWNING  
Team: OIPEBackFileIndexing  
Dossier: 09965766

Legal Date: 08-30-2002

No.	Doccode	Number of pages
1	FOR	10
2	FOR	26
3	FOR	90
4	FOR	124
5	NPL	4
6	NPL	10
7	NPL	2
8	NPL	2

Total number of pages: 268

Remarks:

Order of re-scan issued on .....

